

Thesis

GIESSEN

1965

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. v. Uexküll

DIE REAGIBILITÄT DES ESSENTIELLEN HYPERTONIKERS AUF PRESSORISCHE REIZE VOR UND NACH KOCHSALZENTZUG

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Hugo Burkhardt
aus Frankfurt/M.

Gießen 1965

LANE MEDICAL LIBRARY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIFORNIA 94304

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Prof. Dr. v. Uexküll

**DIE REAGIBILITÄT DES ESSENTIELLEN HYPERTONIKERS
AUF PRESSORISCHE REIZE
VOR UND NACH KOCHSALZENTZUG**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizinischen Fakultät
der Justus Liebig-Universität zu Gießen

vorgelegt von

Hugo Burkhardt
aus Frankfurt/M.

Gießen 1965

Dekan: Prof. Dr. H. Dost
Referent: Prof. Dr. S. Bettge
Correferent: Prof. Dr. H. A. Kühn

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Januar 1966

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
Untersuchungsmethoden	12
Untersuchungsergebnisse	20
Diskussion	27

Abbildungen und Tabellen

Einleitung

a) Begriffsdefinition

Über die Fragestellung, bei welchen Blutdruckwerten man von einer Hypertonie sprechen kann, existiert eine unübersehbare Literatur. Wir legen die Definition der American Heart Association zugrunde. Danach gelten als Hypertonie systolische Blutdruckwerte von 140 mm Hg und darüber und diastolische Blutdruckwerte von 90 mm Hg und darüber.

b) Pathogenese

Hinsichtlich der Pathogenese wollen wir eine Unterscheidung treffen in die sogenannte primäre oder essentielle Hypertonie und die sekundären Hypertonieformen. Als sekundäre Hypertonie bezeichnen wir die Formen, bei denen eine Ursache bzw. ein auslösender Faktor für die Blutdruckerhöhung gefunden werden kann.

Die Pathogenese der primären oder essentiellen Hypertonie ist nach wie vor unklar. Das mag auch daran liegen, daß wahrscheinlich eine Vielzahl von Faktoren an ihrer Entstehung beteiligt sind. So meinte man schon öfters, die Ursache für die essentielle Hypertonie gefunden zu haben, indem man konstitutionell erbbedingte, hormonal-endokrine, humerale

(z.B. renale), nerval-zentrale oder psychosomatische Faktoren für ihr Zustandekommen verantwortlich machte. Jedoch reicht ein einziger dieser Faktoren zur Erklärung nicht aus. Es ist daher die Frage, ob nicht mehrere Faktoren an der Entstehung der essentiellen Hypertonie beteiligt sind, und zwar schon bekannte und noch unbekannte.

Die Regulation des Blutdruckes kommt durch das Zusammenspiel vieler Faktoren zustande. Diese kann man sich zu einem System von Regelkreisen angeordnet denken, in dessen Mittelpunkt der Kontraktionszustand des Gefäßes steht (s. Abb. 1).

Wenn nur einer dieser Faktoren pathologisch verändert ist, kann es zu Fehlregulationen kommen. Durch die Anordnung der Regelkreise können bei der Veränderung eines Faktors sekundär auch noch andere Faktoren mitverändert werden. Dann ist es schwer, den oder die primär gestörten Faktoren herauszufinden.

Wir wollen bei unseren Betrachtungen von der Vielzahl der Faktoren nur zwei herausgreifen: Einmal die gestörte Reagibilität der Gefäßwand und zweitens das Verhalten der Elektrolyte, speziell des Natrium. Es ist gezeigt worden, daß gegenüber dem

Normotonen das Gefäßsystem des Hypertonikers auf vielfache Reize verändert anspricht, und es sind beim essentiellen Hypertoniker charakteristische Abweichungen des Elektrolytstoffwechsels bekannt. Wir wissen seit langem, daß das Kochsalz, wie wir heute genauer wissen, das Natrium, bei der Hypertonie eine wesentliche Rolle spielt. Die exakte Bedeutung dieses Natrium im Zusammenspiel der Einzel-faktoren und der Ansatzpunkt seiner Wirkung ist jedoch noch Gegenstand der Diskussion.

Folgende Tatsachen sind jedoch unumstritten:

1. Gibt man einem Patienten mit essentieller Hypertonie eine kochsalzarme Diät oder entzieht ihm Na durch saluretische Medikamente, so sinkt der Blutdruck.
2. Man fand eine Beziehung zwischen NaCl-Konsum und der Häufigkeit der Hypertonie. Bei Völkern mit geringer NaCl-Aufnahme fand man eine niedrigere Erkrankungs-ziffer als bei solchen mit einem höheren Verbrauch. Innerhalb eines Kollektivs von Personen mit sonst gleichen Lebensumständen erkrankten diejenigen häufiger an einer essentiellen Hypertonie, die zu der Gruppe mit hohem NaCl-Konsum gehören (1).
3. Belastet man essentielle Hypertoniker oral oder parenteral mit einer größeren Menge von NaCl, dann scheiden sie das zugeführte NaCl innerhalb einer kürzeren Zeit aus als Normotoniker (7, 53).

Auch scheint das gesamte austauschbare NaCl im Organismus des essentiellen Hypertonikers vermehrt zu sein; das Gesamtwasser ebenfalls, aber wesentlich geringer (2, 3).

Fragestellung

Auf der anderen Seite ergaben elektrophysiologische Untersuchungen, daß die Na-Konzentration in der IZF (= intrazelluläre Flüssigkeit) und in der EZF (=extrazelluläre Flüssigkeit) wesentliche Faktoren für die Erregbarkeit der Zelle und damit auch der glatten Gefäßmuskulatur sind. Man diskutiert daher die Möglichkeit, ob nicht veränderte Na-Konzentrationen in den beiden Flüssigkeitsräumen zu einer veränderten Reagibilität der glatten Gefäßmuskulatur führen können. Bei einer an sich normalen Zahl von Erregungsimpulsen stieg dann der Blutdruck beim essentiellen Hypertoniker stärker an als beim Normotoniker.

Außer dem erhöhten Blutdruck müssen wir dann aber noch eine andere Abweichung erwarten. Der essentielle Hypertoniker muß auf pressorische Reize mit einer stärkeren Blutdruckanstieg reagieren als der Normotoniker. Wird das überschüssige Na aus der Gefäßwand entfernt, so müssen Blutdruck und Reagibilität normale Werte erreichen.

Diese Frage ist Gegenstand unserer Untersuchungen. Es soll geprüft werden:

Reagiert der essentielle Hypertoniker auf pressorische Reize mit einem stärkeren Blutdruckanstieg als der Normotoniker?

Normalisiert sich eine eventuell erhöhte Reagibilität nach NaCl-Entzug?

Nun ist jedoch bekannt, daß sich nach länger andauern-der Hypertonie sekundäre Gefäßveränderungen einstellen können, die Anlaß zu Funktionsstörungen anderer Organe wie zum Beispiel der Niere, werden. Um solche Störfaktoren zu vermeiden, zogen wir zu unseren Untersuchungen Hypertoniker in einem möglichst frühen Stadium der Erkrankung heran. In diesem Stadium ist der Blutdruck nicht andauernd erhöht, sondern er kann auf Ruhewerte absinken, die unter Umständen im normalen Bereich liegen, d. h. die essentielle Hypertonie befindet sich noch im labilen Stadium.

Allerdings müssen wir dafür einen anderen Unsicherheitsfaktor in Kauf nehmen, denn es ist bekannt, daß nicht jede labile essentielle Hypertonie in eine fixierte übergeht, und es ist die Frage, ob der unterschiedlichen Prognose verschiedene Erkrankungsformen entsprechen. Da aber im Mittelpunkt unserer Untersuchungen die Frage der Reagibilität des peripheren Gefäßes

steht, erscheint es uns wichtiger, sekundäre Gefäßveränderungen mit möglichen sekundären Veränderungen der Reagibilität auszuschalten.

Die Veränderungen des NaCl-Stoffwechsels beim essentiellen Hypertoniker

Wie können wir einen pathogenetischen Zusammenhang zwischen Veränderungen im NaCl-Stoffwechsel und einer erhöhten Reagibilität der Gefäße herstellen? Dazu müssen wir wissen, in welchen Punkten er vom normalen Verhalten abweicht, und zwar ob diese Veränderungen

extrazellulär

intrazellulär

oder in beiden Flüssigkeitsräumen vorhanden sind.

a) Die EZF

Verschiedene Autoren bestimmten mit zum Teil unterschiedlichen Methoden das Volumen der EZF beim Normotoniker und Hypertoniker. Die überwiegende Zahl fand keine Unterschiede. Hollander et al. untersuchten mit radioaktivem Na^+ , K^+ und SO_4^- (4). Teng fand ebenfalls mit radioaktivem $^{35}\text{SO}_4$ keine Unterschiede, wenn er seine Ergebnisse auf die fettfreie Körpersubstanz umrechnete (5). Mertz et al. konnten mit der Inulin-Verteilungs-

methode keine Abweichung vom normalen Verhalten feststellen (6).

Dagegen war bei den Untersuchungen von R o s s et al. mit Thiosulfat beim essentiellen Hypertoniker die EZF um durchschnittlich 10,6 % erhöht (7). Ebenso fanden G r o l l m a n et al. mit der Radiosulfatmethode eine Erhöhung der EZF bei normalem Wert des gesamten Körperwassers (8).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse beruhen wohl auf methodischen Unterschieden, eventuell auch auf einer beginnenden Herzdekompensation bei einzelnen untersuchten Personen; sie sollen hier nicht diskutiert werden, denn wichtiger als das gesamte Volumen der EZF sind für unsere Untersuchungen zwei andere Größen:

Das Plasmavolumen als hämodynamisch wirksamer Faktor

Die Na-Konzentration, weil sie sich auf den intra-extrazellulären Na-Gradient und damit die Erregbarkeit auswirkt.

Das Plasmavolumen war bei den Untersuchungen verschiedener Autoren nicht erhöht; sie benutzten zur Bestimmung die Evans Blue-Methode (6, 4, 7, 5).

Die NaCl-Konzentration im Plasma, und damit in der gesamten EZF, war ebenfalls nicht verändert (7, 9, 10).

) Die IZF

Der zweite wichtige Faktor für den intra- extrazellulären Na-Gradienten ist die intrazelluläre Na-Konzentration. Eine Anzahl von Untersuchern meint, daß beim essentiellen Hypertoniker diese erhöht ist; doch können ihre Untersuchungsergebnisse nicht als endgültig beweisend angesehen werden. R o s s stellte fest, daß beim essentiellen Hypertoniker der Hauptanteil des erhöhten Na-Gehaltes auf die IZF entfällt. Bei einem nur relativ gering vermehrten Wassergehalt ist dabei auch die Na-Konzentration erhöht. Während beim Normotoniker in der gesamten IZF die Na-Konzentration 32 - 54 mÄqu/l beträgt, fand er sie beim Hypertoniker auf 65 - 115 mÄqu/l erhöht (7).

T o b i a n stellte fest, daß in den Gefäßwänden beim Hypertoniker der NaCl-Gehalt erhöht war (11). L o s s e et al fanden die Na-Konzentration in den Erythrozyten von essentiellen Hypertonikern erhöht (12). Es ist jedoch fraglich, ob man die Elektrolytverhältnisse der Erythrozyten mit denen der übrigen Zellen gleichsetzen kann (55).

Für unsere Untersuchungen wollen wir beim essentiellen Hypertoniker folgende Veränderungen des Na-Stoffwechsels voraussetzen:

Bei normalem Plasmavolumen und normaler Na-Konzentration in der EZF ist die Na-Konzentration in der IZF, und damit auch in der glatten Gefäßmuskulatur erhöht.

Der Wirkungsmechanismus

Um einen Zusammenhang zwischen der erhöhten intrazellulären Na-Konzentration beim essentiellen Hypertoniker und dem erhöhten Blutdruck herzustellen, hat man folgende Vorstellungen entwickelt:

Die Konzentrationsunterschiede der Na- und K-Ionen intra- und extrazellulär werden durch einen aktiven Transportmechanismus durch die Zellmembran hindurch aufrechterhalten. So transportiert die sogenannte Na-Pumpe das NaCl nach außen, welches durch Diffusion in die Zelle eintritt, bis ein bestimmter Konzentrationsunterschied zwischen intrazellulär und extrazellulär erreicht ist. Dieser Konzentrationsunterschied des Na intra- zu extrazellulär bildet das Membranpotential. Reizt man die Zellmembran durch einen Reiz genügender Größe, so kommt es zu einer selektiven Erhöhung der Permeabilität für die Na-Ionen. Die Konzentrationsunterschiede gleichen sich aus, d. h. die Membran wird depolarisiert und die gesamte Zelle wird erregt. Setzt man das Membranpotential herab, dann kann es leichter in ein Aktionspotential verwandelt werden. Dieses ist der Fall, wenn man den Konzentrationsunterschied zwischen extra- und intrazellulärem Na herabsetzt, z. B. indem man die intrazelluläre Na-Konzentration erhöht. Die Erregung einer glatten Muskelzelle führt zur Kontraktion ihrer Muskelfibrillen. Bei normaler extrazel-

lulärer und erhöhter intrazellulärer Na-Konzentration in der glatten Muskulatur der Arteriolen wird damit ihre Erregbarkeit gesteigert.

Die Abhängigkeit des Aktionspotential vom Membranpotential untersuchten H o d g k i n et al. am Riesenaxon des Tintenfisches. Sie veränderten das Membranpotential durch verschiedene Na-Konzentrationen der umgebenden Flüssigkeit. Während das Ruhepotential keine Veränderungen zeigte, nahmen mit der absinkenden Na-Konzentration der umgebenden Flüssigkeit, d. h. mit der Abnahme des Konzentrationsunterschieds intrazellulär zu extrazellulär die Ausschläge der Aktionspotentiale ab (13).

Eine Abhängigkeit der Höhe der Muskelkontraktion der glatten Gefäßmuskulatur von der extrazellulären Na-Konzentration zeigen die Untersuchungen von B o h r et al. Sie legten ein Stück Kaninchenaorta in ein Bad von Krebs Bikarbonatlösung. Dazu gaben sie Noradrenalin und zeichneten die Muskelkontraktionen auf. Verminderten sie die Na-Konzentration der Lösung, so nahm der Ausschlag zu, erhöhten sie sie - und damit den Gradienten - so nahm der Ausschlag ab (14).

F r i e d m a n et al fanden nach der Einwirkung von pressorischen Substanzen auf ein Arterienpräparat eine veränderte Na-Aktivität der umgebenden Lösung, und zwar

veränderten sie in diesem Arterienpräparat den Flüssigkeitsdruck mit Noradrenalin, Angiotensin und Pitressin. Mit einer Kalomelelektrode maßen sie eine Abnahme der Na-Aktivität in der umgebenden Flüssigkeit, wenn der Druck anstieg. Man muß annehmen, daß das Na in die Arterienwand hineinwanderte (15).

Bei einem Versuch in vivo änderten die gleichen Autoren die extrazelluläre Na-Konzentration durch eine schnelle Infusion von NaCl. Sie beobachteten dabei einen Blutdruckabfall, auch wenn dieser durch Pitressin oder Noradrenalin erhöht worden war (16).

All diese Versuche zeigen uns, daß man durch eine Veränderung des Na-Gradienten intrazellulär zu extrazellulär den Blutdruck erhöhen oder erniedrigen kann.

Da aber beim essentiellen Hypertoniker nicht die extrazelluläre Na-Konzentration erniedrigt, sondern die intrazelluläre erhöht sein soll, kann im Gegensatz zu diesen Experimenten der erniedrigte intra-extrazelluläre Na-Gradient nur auf einer Veränderung der intrazellulären Na-Konzentration beruhen.

Aufgrund dieses erniedrigten Gradienten müssen wir erwarten, daß beim essentiellen Hypertoniker die Gefäße auf pressorische Reize stärker ansprechen als beim Normotoniker, und daß eine Vergrößerung des Gradienten durch Abnahme der intrazellulären Na-Konzentration

zu einer verminderten Reagibilität führt.

Darüber liegen verschiedene Untersuchungen vor.

M e n d l o w i t z et al fanden beim Hypertoniker nach der Gabe von Noradrenalin eine stärkere Kontraktion der Fingergefäße als beim Normotoniker (17). Die stärkere Abnahme der Fingerdurchblutung ließ sich auch nach der Gabe von Ganglienblockern beobachten (18), d. h. die primäre Veränderung ist vom Gefäßnervensystem unabhängig. Andere Autoren fanden nach der Injektion von Noradrenalin beim essentiellen Hypertoniker eine stärker verminderte Vorderarmdurchblutung als beim Normotoniker (19).

Nach einer saluretischen Behandlung stellten mehrere Untersucher eine herabgesetzte Reaktion auf Noradrenalin (20, 21) oder Angiotensin (22) fest.

Die Untersuchungsmethoden

Wir untersuchten 11 essentielle Hypertoniker im labilen Stadium. Das Alter der untersuchten Personen lag zwischen 18 und 38 Jahren. Es wurden nur solche Personen zu den Untersuchungen herangezogen, bei denen eine Hypertonie anderer Aetiologie oder sekundäre Organveränderungen ausgeschlossen werden konnten.

Die Reagibilität untersuchten wir mit drei verschiedenen Methoden:

1. Infusion von Angiotensin II

2. Cold Pressor Test

3. Dynamometertest

Bevor wir auf den Ablauf der Untersuchungen eingehen, einige Einzelheiten über diese drei Pressorteste.

1. Angiotensin

Wir verwendeten das synthetische Angiotensin^R II Ciba. Es entspricht pharmakologisch dem im Organismus entstehenden Oktapeptid. Der Abbau erfolgt durch die Angiotensinase. Sie kommt in sämtlichen Geweben vor, insbesondere aber in den Erythrozyten. Die Haupteigenschaft des Angiotensin II besteht in einer Blutdruckerhöhung. Bis zu einer Dosis von 1 μ g/kg/Min ist die Steigerung proportional der Infusionsmenge (23, 24, 25, 26). Erhöht man die Dosis darüber hinaus, so tritt eine Tachyphylaxie auf (25). Die Blutdruckerhöhung erfolgt durch Vasoconstriktion der Arteriolen (hauptsächlich im Splanchnikusgebiet) (25, 27), so daß der diastolische Druck stärker erhöht wird als der systolische (28, 29). Der Schwellenwert für einen Anstieg des venösen Drucks ist zehnmal größer als für den arteriellen (25). Neben der Blutdruckerhöhung beobachtet man, hervorgerufen durch einen erhöhten Vagotonus, eine Bradycardie, die sich durch Atropin beseitigen

läßt (23, 29). Der genaue Mechanismus, durch den der erhöhte Vagotonus zustande kommt, ist nicht bekannt (30, 31). Das Herzminutenvolumen nimmt geringfügig ab (32, 33). Die Wirkung beginnt 30 Sekunden nach Infusionsbeginn, und ein konstanter Blutdruckwert stellt sich nach 2 - 3 Minuten ein. Nach Abbruch der Infusion sinkt der Blutdruck innerhalb von 2 - 5 Minuten auf den Ausgangswert zurück (23, 33). Die Angiotensininfusion dosierten wir so, daß beim Normotonen bei der niedrigsten Dosis gerade eine deutliche Blutdruckerhöhung erzielt wurde. Als Infusionsgerät* diente eine Infusionspumpe, mit der man ein genaues Volumen pro Minute infundieren kann. Jeweils 10 Minuten lang wurde mit einer Geschwindigkeit von 0,1, 0,5 und 1 ml/Minute infundiert. Wir stellten für jeden einzelnen Patienten die Infusionslösung so her, daß wir bei den drei Geschwindigkeiten 0,002, 0,01 und 0,02 γ /kg/Min Angiotensin infundierten.

Zum Messen des Blutdruckes verwendeten wir ein Gerät zur fortlaufenden Blutdruckregistrierung, den "Custocor"**, welches in wählbarem Abstand von 1 - 30 Minuten den Blutdruck und Puls automatisch mißt und

* "Perfusor", Fa. Braun, Melsungen

** "Custocor" nach Prof. Dr. Th. v. Uexküll, Fa. Vogel, Gießen

registriert. Damit wurde das Blutdruckmessen erheblich erleichtert und vor allen Dingen zwei Fehlerquellen ausgeschaltet: Meßfehler des Untersuchers und die situationsbedingte Komponente des Blutdrucks die durch die Manipulation des Untersuchers am Patienten verursacht wird. Denn es zeigte sich, daß gerade der essentielle Hypertoniker, insbesondere der mit labiler Blutdruckregulierung, auf solche Ereignisse mit einer deutlichen, wenn auch nur kurzdauernden Blutdruckerhöhung reagiert. Daher sind Blutdruckuntersuchungen, bei denen der Blutdruck mit der üblichen Methode gemessen wird, immer mit einem Unsicherheitsfaktor belastet. Außerdem kann man mit diesem Gerät bei fortlaufender Registrierung kleinere Blutdruckschwankungen erfassen, die bei der üblichen Meßmethode in der Fehlerbreite untergehen.

2. Der Cold Pressor Test

Der CPT wurde von H i n e s und B r o w n mit folgender Durchführung angegeben (34):

Nachdem sich nach 20 - 60 Minuten Ruhe ein konstanter Basiswert eingestellt hat, läßt man den Patienten eine Minute lang eine Hand bis zum Handgelenk in Wasser von 4° C eintauchen. Der Blutdruck wird nach 30 und 60 Sekunden und danach alle Minute ge-

messen, bis sich der Ruhewert wieder eingestellt hat. Es kommt in der Regel zu einem Blutdruckanstieg, dessen höchster Wert nach 30 Sekunden erreicht wird. Als positiver Ausfall gilt eine systolische und diastolische Erhöhung von 15 und 20 mm Hg (34). Positiv fällt der Test aus bei 97 % aller essentiellen Hypertoniker (34), jedoch auch bei Patienten mit symptomatischen Hypertonieformen (35). Bei einer Gruppe von Normotonen erhält man ebenfalls ein positives Ergebnis, was als Zeichen einer Disposition für die essentielle Hypertonie aufgefaßt wird. So weisen 95 % der Kinder, von denen beide Elternteile an essentieller Hypertonie erkrankt waren, eine positive Reaktion auf (36). Nach H i n e s und B r o w n soll das Ergebnis charakteristisch für ein Individuum sein (34). Andere Autoren dagegen fanden, daß mit zunehmendem Alter die Zahl der positiven Teste zunimmt, keine Beziehung zwischen latenter Hypertonie und positivem Testergebnis besteht und daß der Test bei dem Einzelnen im Laufe der Zeit verschieden ausfällt (37, 38, 39, 40). Man hielt zunächst den Kälteschmerz für die Ursache des RR-Anstieges (35). Doch wichtiger als der Schmerz allein scheint für das Ergebnis die psychische Verarbeitung des Kältereizes zu sein. Sie ist von psychischen Faktoren abhängig, die zu einer bestimmten

Testsituation führen (35, 40, 43). So reagieren Hypertoniker auch auf andere Tests, die einer Gefahrensituation entsprechen, mit einer stärkeren Reaktion als der Normotoniker (44). Das Testergebnis ist außerdem abhängig von der Außentemperatur. Ambulante Patienten reagieren mit einer größeren durchschnittlichen Blutdruckerhöhung als bettlägerige. Die mittlere Blutdruckerhöhung betrug bei 181 essentiellen Hypertonikern, die im Bett lagen, 25/17 mm Hg, während 841 ambulant untersuchte Patienten mit einer durchschnittlichen Erhöhung von 47/31 mm Hg reagierten (45). Will man die Ergebnisse verschiedener Patienten oder mehrere Ergebnisse eines Patienten miteinander vergleichen, so müssen sie unter gleichen Untersuchungsbedingungen gewonnen worden sein, besonders bei gleicher Umgebungstemperatur. Deshalb erscheint es uns nicht zweckmäßig, einen bestimmten Wert als Kriterium für ein positives oder negatives Ergebnis zu fixieren. Wir wollen daher nur die Zahlenwerte miteinander vergleichen.

3. Der Dynamometertest

Der Patient muß zunächst mit aller Kraft das Dynamometer zusammendrücken. Danach wird er aufgefordert, dies auf das Kommando "drei" zu wiederholen; das Kom-

mando bleibt aber aus. Die Blutdruckerhöhung nach kräftigem Zusammendrücken und nach dem ausbleibenden Kommando wird gemessen.

Die drei den Blutdruck erhöhenden Teste setzen an verschiedenen Punkten an. Das Angiotensin II greift als chemisch wirksame Substanz direkt in der Peripherie an den Arteriolen an.

Bei den beiden anderen Testen kommt die Blutdruck-erhöhung über vegetativ-nervöse Vorgänge zustande.

Der Ablauf der Untersuchungen

Die Untersuchungen fanden während eines vierzehntägigen, stationären Aufenthaltes der Versuchspersonen statt. Nach der Aufnahme begann eine Vorperiode von 7 Tagen. Während dieser Zeit wurden Untersuchungen durchgeführt, die einen Hochdruck anderer Ursache sowie sekundäre Organveränderungen, insbesondere an der Niere ausschließen sollten: Urosympathinbestimmung, Volhard, I.V.-Pyelogramm, Clearance, 24 Stunden Blutdruckkurve und Augenhintergrundveränderungen. Am 6. Tag der Vorperiode wurden die drei Teste durchgeführt. An die Vorperiode schloß sich die Hauptperiode von 7 Tagen an. Sechs Tage lang erhielten die Patienten eine kochsalzarme Diät, die Kempner-Reisdiät* und zusätzlich

*Die Kempner-Reisdiät besteht aus ungesalzenem Reis und Obst. Sie enthält bei einer Kalorienzahl von 1800 - 2400 Kal. 0,15 g Na, 0,2 g Cl und einen Liter Wasser. Der Kaliumgehalt ist wie bei der Normalkost 70-85 mÄqu.

täglich 2 x 50 mg Esidrix p.o. Am 6. Tag wiederholten wir die drei Teste.

Die Durchführung der Teste

Der Blutdruck wurde im Abstand von einer Minute mit einem Gerät zur fortlaufenden Blutdruckkontrolle, "Custocor", registriert. Die Patienten lagen im Bett.

1. Mindestens 20 Minuten lang wurden Ruhewerte gemessen.
2. Danach wurde die Angiotensininfusion angelegt und jeweils 10 Minuten lang mit den drei verschiedenen Geschwindigkeiten (0,1, 0,5 und 1 ml/Min.) infundiert.
3. Wenn sich nach der Infusion wieder ein Ruhewert eingestellt hatte, wurden der CPT, nach weiteren Messungen des Ruhewertes
4. der Dynamometertest durchgeführt.

Zum Vergleich untersuchten wir eine Gruppe von fünf gesunden, jugendlichen Normotonikern (Durchschnittsalter 24 Jahre) in der gleichen Versuchsanordnung und mit den gleichen Testen wie die Hypertoniker.

E r g e b n i s s e

Veränderungen während der Vorperiode:

Der Blutdruck der labilen Hypertoniker nahm von der Aufnahme bis zur ersten Durchführung der Reagibilitäts-
teste ab, und zwar durchschnittlich von 173/108 mm Hg
auf 142/86 mm Hg; bei der normotonen Vergleichsgruppe
von 119/73 mm Hg auf 111/71 mm Hg (Tab. 1). Bei der
Aufnahme betrug der niedrigste Einzelwert in der Gruppe
der Hypertoniker 145/90, so daß alle 11 Patienten der
Definition nach Hypertoniker waren. Am Ende der Vorpe-
riode genügten nur noch vier dieser Definition.

Die Reagibilität vor NaCl-Entzug

Auf die Angiotensininfusion reagierten die Hypertoniker
bei den drei verschiedenen Dosen von 0,002 μ /kg/Min,
0,01 μ /kg/Min und 0,02 μ /kg/Min mit einer prozentua-
len systolischen und diastolischen Steigerung des Ba-
siswertes von 4 %, 8 %, 12 %, 25 % und 23 %, 36 %
(Tab. 2). Bei der Dosis von 0,02 μ /kg/Min mußte bei
zwei Hypertonikern die Infusion vorzeitig abgebrochen
werden, weil der Blutdruck zu stark anstieg und ein
Druckgefühl auf der Brust eintrat. Daher errechnet
sich dieser Durchschnittswert nur aus neun Einzelwerten,
und es fehlen darin zwei der stärksten Druckanstiege.

Bei der normotonen Gruppe nahm der Blutdruck bei den gleichen Dosen zu um $2/3$ %, $7/18$ % und $13/22$ % des Basiswertes (Tab. 4). Innerhalb der beiden Gruppen traten verschieden starke Schwankungen der Einzelwerte auf; sie waren am stärksten bei den Hypertonikern, und, wenn auch wesentlich geringer, bei den Normotonikern festzustellen. Bei beiden Gruppen nahm die Schwan-
kungsbreite mit steigender Dosierung zu. Im einzelnen betrug sie bei den Hypertonikern bei den drei verschiedenen Dosen 0 - 8 % systolisch und 0 - 14 % diastolisch 0 - $37/10$ - 38 % und 8 - $60/17$ - 63 %; bei den Normotonikern 0 - $5/0$ - 8 %, 0 - $14/8$ - 28 % und 4 - $27/17$ - 30 % (Tab. 2). Durch diese Streubreite kommt es zu Überschneidungen zwischen Einzelwerten der Hypertoniker und Normotoniker. So reagierte ein Normotoniker (34 A) mit Werten, die über dem Durchschnittswert der Hypertoniker lagen (Tab. 2 und 4). Umgekehrt maßen wir bei zwei Hypertonikern (19 A und 12 A) Blutdruckerhöhungen, die teilweise niedriger lagen als die Durchschnittswerte der Normotoniker (Tab. 2 und 7). Die durchschnittliche Abnahme der Pulsfrequenz betrug bei den Hypertonikern 3, 5 und 12 %, bei den Normotonikern 2, 6 und 10 % im Vergleich zum Ruhewert (Tab. 7). Die Reaktion auf den CPT betrug nach $1/2$ und einer Minute bei den Hypertonikern im Durchschnitt $10/30$ % und $8/20$ % bei einer Streubreite von 0 - $28/17$ - 54 % und

0 - 19/0 - 57 % (Tab. 3). Die entsprechenden Werte der Normotoniker waren 5/20 und 9/21 % bei einer Streubreite von 0 - 14/0 - 30 % und 0 - 28/0 - 50 % (Tab. 5)

Beim Dynamometertest stieg der Blutdruck bei der Kraftanstrengung im Durchschnitt um 6/6 % und nach Erwartung um 8/14 % an bei Schwankungen zwischen 0 - 15/0 - 23 % und 0 - 30/0 - 64 % (Tab. 3). Die Normotoniker reagierten bei Kraftaufwendung mit einer Zunahme von 6/16 % (0 - 11/5 - 43 %) und nach Erwartung mit 7/5 (0 - 14/0 - 8 %) (Tab. 5).

Innerhalb der Gruppe der Hypertoniker ließ sich im allgemeinen keine Beziehung zwischen Ruhewert des Blutdrucks und Reagibilität herstellen. Zwar lagen die Ruhewerte der beiden Hypertoniker, bei denen die Infusion bei einer Dosis von 0,02 g/kg/Min abgebrochen werden mußte, unter den drei höchsten ihrer Gruppe. Andererseits aber reagierte der Hypertoniker mit dem höchsten Ruhewert mit einer geringeren Erhöhung als der Durchschnitt. Umgekehrt wiesen aber andere mit niedrigeren Ausgangswerten teilweise weit über dem Durchschnitt liegende Blutdruckerhöhungen auf. Ebensowenig läßt sich eine Beziehung zwischen dem Alter einerseits und der Reagibilität andererseits herstellen. Auch bei den Normotonikern bestand keine Abhängigkeit zwischen Ruheblutdruck und Reaktion. Der Normotoniker zum Beispiel,

der am stärksten reagierte, hatte einen unter dem Durchschnitt liegenden Ruhewert.

Die Veränderungen nach NaCl-Entzug

Während der fünf Tage langen Behandlung mit der Kempner-Reisdiät und dem Esidrix kam es zu einem Gewichtsverlust, der bei beiden Gruppen etwa gleich groß war. Er betrug bei den Hypertonikern 4,6 % und bei den Normotonikern 5,3 % des Körpergewichtes (Tab. 1); vor NaCl-Entzug betrug das Durchschnittsgewicht der Hypertoniker 78 kg, das der Normotoniker 68 kg. Der systolische Blutdruck der Hypertoniker fiel von 142 mm Hg auf 128 mm Hg, während der diastolische Durchschnittswert von 86 mm Hg auf 90 mm Hg anstieg (Tab. 2 und 7). Durch den systolischen Abfall und die diastolische Zunahme verringerte sich die Amplitude von 56 mm Hg auf 38 mm Hg (Tab. 7). Die durchschnittliche Pulsfrequenz nahm von 74 auf 79 zu (Tab. 7). Bei der normotonen Gruppe blieb der durchschnittliche systolische Ruhewert mit 111 mm Hg gleich, während der diastolische Wert von 71 mm Hg auf 80 mm Hg anstieg (Tab. 4 und 7). Entsprechend nahm die Amplitude von 40 auf 31 mm Hg ab. Die Pulsfrequenz stieg von 68 auf 75 (Tab. 6 und 7).

Bei der Angiotensininfusion reagierten die Hypertoniker und Normotoniker mit nahezu dem gleichen prozentualen

Blutdruckanstieg des Basiswertes. Ebenso nahm die Schwankungsbreite der Werte innerhalb der einzelnen Gruppen ab; ganz besonders aber bei den Hypertonikern. Bei den Dosen von 0,002 g /kg/Min, 0,01 g /kg/Min und 0,02 g /kg/Min reagierten die Hypertoniker mit einer Erhöhung des Basiswertes 1/1 %, 4/6 % und 9/13 %. Dabei schwankten die Werte zwischen 0 - 8/0 - 5 %, 0 - 14, 0 - 20 % und 0 - 31/0 - 30 % (Tab. 2). Die Blutdruckwerte der Normotoniker erhöhten sich um 0/1 %, 5/6 % und 7/11 % bei Schwankungsbreiten von 0/0 - 6 %, 4 - 5/6 - 7 % und 4 - 9/7 - 13 % (Tab. 4). Die Pulszahl zeigte nur uncharakteristische Veränderungen (Tab. 6). Bei den Hypertonikern nahm die Pulsfrequenz gegenüber dem Ruhewert ab um 4 %, 6 % und 9 %, bei den Normotonikern um 4 %, 5 % und 5 %.

Beim CPT veränderte sich nach einer halben Minute hauptsächlich der diastolische Wert. Er fiel in beiden Gruppen deutlich ab, während der systolische Wert nahezu unverändert blieb. Die Veränderungen nach einer Minute sind in beiden Gruppen uncharakteristisch; nur bei den Normotonikern kann man eine geringe Abnahme des systolischen und des diastolischen Wertes feststellen. Die Durchschnittswerte betragen nach 30 und 60 Sekunden bei den Hypertonikern 9/20 % (0 - 28/ 0 - 36 %) und 8/17 % (0 - 17/0 - 42 %) des Basiswertes (Tab. 3 und 7); bei der normotonen Gruppe 6/11 % (0 - 22/7 - 30%

und 4/10 % (0 - 8/0 - 20 %) (Tab. 5 und 7). Prüfen wir die Einzelwerte, so finden wir bei den Hypertonikern nach 1/2 Minute in zwei Fällen eine verstärkte Reaktion im Vergleich zum Wert vor NaCl-Entzug. Auf die Kraftanstrengung beim Zusammendrücken des Dynamometers reagierten die Hypertoniker nach NaCl-Entzug mit einer durchschnittlichen Erhöhung von 4/7 % des Ruheblutdruckwertes, d. h. er blieb praktisch unverändert. Dagegen nahm der Wert auf die Erwartungsspannung hin mit 6/10 % ab (Tab. 3). Die entsprechenden Werte der Normotoniker betrugen 7/28 % und 4/6 % (Tab. 5). Bei den Hypertonikern maßen wir bei der Erwartungsspannung in vier Fällen nach NaCl-Entzug einen höheren Wert als vorher. Auch sind die Einzelwerte so über den ganzen Schwankungsbereich verstreut, daß sich in keinem Bereich eine Häufung der Werte erkennen läßt. Bei den Normotonikern konnten wir nur drei Werte der Erwartungsspannung verwerten.

Nebenwirkungen der NaCl-entziehenden Behandlung

Bei einer Anzahl der Versuchspersonen steigerte sich der Widerwillen gegen die Reisdiet bis zum Brechreiz und Erbrechen. Während des NaCl-Entzugs traten zum Teil ganz erhebliche Beschwerden auf, die dazu zwangen, den NaCl-Entzug schon am 5. Tag zu beenden; ursprüng-

lich war ein Tag mehr vorgesehen, und zwar klagten die Versuchspersonen etwa ab dritten Tag über eine allgemeine Schwäche und geringe Adynamie, vielleicht durch den K-Verlust bei der saluretischen Behandlung. Wegen der kleinen Zahl von Versuchspersonen, besonders der Normotoniker, verzichteten wir auf eine statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse.

D i s k u s s i o n

Beim Cold Pressor Test reagierten nach 30 Sekunden die Hypertoniker mit einer durchschnittlichen Blutdruckerhöhung von 10/30 % des Ruhewertes stärker als die Normotoniker mit 5/20 %. Nach einer Minute änderte sich der Blutdruck bei beiden Gruppen nahezu um den gleichen Wert (8/20 % bzw. 9/21 %). Nach NaCl-Entzug nahm nach 30 Sekunden bei beiden Gruppen die Reaktion des diastolischen Blutdruckes etwa um den gleichen Betrag ab und betrug 9/20 bzw. 6/11 % des Ruhewertes. Nach einer Minute nahm die Reaktion bei den Normotonikern stärker ab als bei den Hypertonikern; so sanken die Werte bei den Normotonikern von 9/21 % auf 4/16 %, bei den Hypertonikern von 8/20 auf 8/17 % des Ruhewertes.

Beim Dynamometertest müssen wir die Blutdrucksteigerung nach möglichst starkem Zusammendrücken des Dynamometers mit der in Erwartung des Kommandos vergleichen. Vor NaCl-Entzug zeigten auf "K r a f t" die Normotoniker und Hypertoniker einen Blutdruckanstieg von 6/16 % bzw. 6/6 % des Ruhewertes. Auf "E r w a r t u n g" reagierten die Normotoniker mit einer Zunahme von 7/5 %, die Hypertoniker mit 8/14 % des Ruhewertes. Während also bei den Normotonikern auf "K r a f t" ein stärkerer diastolischer Druckanstieg

auftrat, reagierten die Hypertoniker mit einem stärkeren diastolischen Druckanstieg auf " E r w a r t u n g " . Nach NaCl nahm bei den Normotonikern auf " K r a f t " bei nahezu unverändertem systolischem Anstieg der diastolische Druck noch stärker zu, während auf " E r w a r t u n g " die Werte praktisch unverändert blieben. Bei den Hypertonikern änderten sich nach NaCl-Entzug die Ruhewerte auf " K r a f t " nahezu nicht, während bei " E r w a r t u n g " eine geringe Abnahme sowohl des systolischen wie auch des diastolischen Wertes auftrat (Tab. 7).

Bei der Durchführung dieser beiden Teste gibt es jedoch erhebliche Fehlerquellen technischer Art, so daß wir bei einzelnen Versuchspersonen keine Ergebnisse erzielen konnten. Bei den übrigen zeigten die Einzelwerte innerhalb der beiden Gruppen eine so weite Streuung, daß die Bedeutung des Durchschnittswertes zweifelhaft ist. Deshalb wollen wir diese Untersuchungsergebnisse nicht eingehender diskutieren.

1. Veränderungen während der Vorperiode

Im Verlauf der Vorperiode sinkt der Ruheblutdruckwert der Hypertoniker erheblich ab, während er bei der normotonen Gruppe nur geringe Veränderungen zeigt. Hierbei handelt es sich um ein charakteri-

stisches Merkmal des labilen Hypertonikers. Er reagiert auf eine Vielzahl von Reizen, so auch auf psychische, wie sie z. B. eine ärztliche Untersuchung darstellt, mit einem erhöhten Blutdruck. Im Verlauf der Vorperiode gewöhnten sich die Versuchspersonen an die neue Umgebung, während durch den Milieuwechsel psychisch wirksame Reize ausgeschaltet wurden, die den Blutdruck erhöhen konnten. Hinzu kommt ein weiterer Faktor: Während der Blutdruck bei der Aufnahme noch mit dem üblichen Gerät nach Riva-Rocci gemessen wurde, registrierten wir ihn am Ende der Vorperiode automatisch mit dem Custocor. Dadurch beseitigten wir eine weitere situativ bedingte Komponente, nämlich die Manipulationen des Untersuchers an der Versuchsperson.

2. Die Veränderungen des diastolischen Blutdruckes und des Pulses nach NaCl-Entzug

Bei den Hypertonikern und den Normotonikern stiegen nach dem NaCl-Entzug der diastolische Blutdruckwert und die Pulsfrequenz an.

Während der Behandlung mit der Kempner-Reisdiät und dem Esidrix verloren unsere Versuchspersonen mit dem Kochsalz eine erhebliche Menge an Flüssigkeit, die etwa dem Gewichtsverlust entspricht, so

daß die EZF und das Plasmavolumen kleiner wurden. Wir bestimmten diese beiden Größen nicht, doch wissen wir von anderen Untersuchern, daß im Verlauf einer NaCl-entziehenden Behandlung das Plasmavolumen abnimmt. Je nach der Dauer und Intensität der Behandlung betrug der Verlust 5 - 20 % (6, 5, 9, 50, 51). Durch die Bluteindickung steigt der Hämatokrit (47). Dadurch treten hämodynamische Veränderungen auf. D u s t a n et al maßen bei einer Abnahme des Plasmavolumens um 14 % eine Zunahme des peripheren Widerstandes um 27 % (51). Auch bei unseren Versuchspersonen müssen wir mit einer solchen Abnahme des Plasmavolumens rechnen. Die Folge ist ein erhöhter Vasomotorentonus mit einem Anstieg des peripheren Widerstandes, so daß Pulsfrequenz und diastolischer Blutdruck ansteigen.

Ein erhöhter Kontraktionszustand der Gefäße führt zu einer größeren Pulswellengeschwindigkeit. Wir maßen bei zwei der untersuchten Normotoniker die Pulswellengeschwindigkeit vor und nach NaCl-Entzug. In beiden Fällen stieg sie an; und zwar betrug sie vor NaCl-Entzug 571 und 511 cm/Min, danach 642 und 612 cm/Min. Im folgenden wollen wir die Veränderungen diskutieren, bei denen sich beide Gruppen in ihrem Verhalten deutlich unterscheiden. Das sind:

3. Die Senkung des systolischen Druckes beim Hypertoniker
4. Die erhöhte Reagibilität vor NaCl-Entzug und die Normalisierung nach NaCl-Entzug

3. Die Senkung des systolischen Blutdruckes beim Hypertoniker nach NaCl-Entzug

Durch den NaCl-Entzug fiel der systolische Blutdruckwert der hypertonen Gruppe von 142 mm Hg auf 128 mm Hg; bei der normotonen Vergleichsgruppe blieb er gleich. Auch andere Untersucher fanden, daß man durch saluretische Behandlung zwar den erhöhten Blutdruck des Hypertonikers, nicht aber den Blutdruck des Normotonikers senken kann (46, 47).

W i l s o n und F r e i s wollen die Blutdrucksenkung mit einer Abnahme des Plasmavolumens erklären, da man sie mit einer entsprechenden Auffüllung des Kreislaufs wieder rückgängig machen kann. Sie stellten allerdings auch fest, daß nach einer längeren Behandlung von über einem halben Jahr sich zwar das Plasmavolumen wieder normalisiert, aber der Blutdruck erniedrigt bleibt (50). Nun haben aber der Normotoniker und der Hypertoniker eine gleich große EZF und Plasmavolumen. Bei einer gleichen saluretischen Behandlung zeigen sie eine glei-

che Abnahme der EZF und des Plasmavolumens. Bei der Annahme, daß die Blutdrucksenkung allein durch die Abnahme des Plasmavolumen zustande kommt, müßte beim Normotoniker ebenfalls der systolische Blutdruck abfallen. Doch gibt es dazu noch eine andere Anschauung. Nach dieser soll der Blutdruck durch eine Normalisierung der vorher intrazellulär erhöhten Na-Konzentration gesenkt werden. Bei dieser Theorie besteht ein enger Zusammenhang zwischen dem Basiswert des Blutdrucks und der Reagibilität des Gefäßsystems. Daher wollen wir darüber bei den Veränderungen der Reagibilität diskutieren.

4. Die erhöhte Reagibilität des Hypertonikers

a) vor NaCl-Entzug und

b) die Normalisierung nach NaCl-Entzug

a) Vor NaCl-Entzug reagierten die von uns untersuchten labilen Hypertoniker deutlich stärker als die Normotoniker. Allerdings handelt es sich um Durchschnittswerte; die Einzelwerte besonders beim Hypertoniker streuen. Zwei von ihnen reagierten auf die Angiotensininfusion mit Blutdruckerhöhungen, die unter den Durchschnittswerten der normotonen Gruppe lagen.

Beim fixierten Hypertoniker wurde mit verschiedenen Methoden ebenfalls eine erhöhte Reagibilität des Gefäßsystems festgestellt. M e n d - l o w i t z et al fanden eine verstärkte Kontraktion der Fingergefäße nach Noradrenalin- und Angiotensininjektionen (18). Patienten mit hohem Blutdruck zeigten nach Gabe von Noradrenalin eine signifikant verminderte Vorderarmdurchblutung, die auf eine stärkere Kontraktion der Vorderarmgefäße schließen läßt (19). Auf Levarterenol fanden F r e i s et al beim Hypertoniker einen stärkeren Blutdruckanstieg als beim Normotoniker (47). In einer ähnlichen Versuchsanordnung wie der unseren stellten N.M. K a p l a n et al fest, daß der essentielle Hypertoniker auf Angiotensin stärker reagiert als der Normotoniker (22). Während der größte Teil unserer labilen Hypertoniker in Hinsicht Reagibilität das gleiche Verhalten wie die fixierten Hypertoniker zeigt, weicht ein kleiner Teil ab. Es ist fraglich, ob die labilen Hypertoniker pathogenetisch eine einheitliche Gruppe darstellen. Dagegen spricht die unterschiedliche Prognose, denn nicht jeder labile Hypertoniker wird zum fixierten. Es wäre möglich, daß damit auch das unterschiedliche Verhalten unserer Hypertoniker zusammenhängt.

Umgekehrt stieg bei einem der untersuchten Normotoniker der Blutdruck auf Angiotensin stärker an als im Durchschnitt bei den Hypertonikern. Die Ursache für dieses Verhalten ist ungeklärt.

b) Die Normalisierung der Reagibilität nach NaCl-Entzug

Nach dem NaCl-Entzug nahm die Reagibilität bei beiden Gruppen ab und erreichte bei den Hypertonikern und Normotonikern nahezu gleiche Werte. Da jedoch die Hypertoniker vorher stärker reagiert hatten, war bei ihnen die Reagibilitätsabnahme größer. Wir sehen hierin ein ähnliches Verhalten von systolischem Blutdruck und Reagibilität innerhalb der beiden Gruppen. Der systolische Blutdruck des Normotonikers zeigt ebenso wie die Reaktion auf Angiotensin vor und nach NaCl-Entzug nur eine geringe Änderung. Dagegen nehmen diese beiden Größen beim Hypertoniker nach Na-Verlust ganz erheblich ab.

Wiederum zeigen viele andere Untersuchungen, daß auch beim fixierten Hypertoniker die Reagibilität auf pressorische Substanzen nach saluretischer Behandlung abnimmt (20, 21, 22).

5. Die Ursache für die Normalisierung der Reagibilität durch NaCl-Entzug

Über den Wirkungsmechanismus, der durch NaCl-Entzug zu einer verminderten Reagibilität führt, gibt es zwei verschiedene Vorstellungen:

- a) Durch eine Abnahme des Plasmavolumens kommt es zu einem verstärkten Kontraktionszustand der Gefäßmuskulatur. Diese stark kontrahierten Gefäße reagieren nicht mehr so stark auf pressorische Substanzen wie vorher.
- b) Die vorher erhöhte intrazelluläre Na-Konzentration nimmt so ab, daß der intra-extrazelluläre Na-Gradient normale Werte erreicht und damit sich auch die Reagibilität normalisiert.

Zu a): W i l s o n et al fanden, daß bei einer Gruppe von essentiellen Hypertonikern nach saluretischer Behandlung die Reaktion auf Levaterenol abnahm. Anschließend füllten sie den Kreislauf dieser Hypertoniker mit 500 ml Dextran auf. Die Reagibilität erreichte danach wieder den gleichen Wert wie vor NaCl-Entzug (47). Allerdings können wir diese Ergebnisse nicht ohne Einschränkung mit unseren Untersuchungen vergleichen, denn die Untersuchungsbedingungen wichen in verschiedenen Punkten von unseren erheblich ab:

1. Sie entzogen an drei Tagen bilanzmäßig 287 mÄqu, wir an 5 Tagen 350 mÄqu Na (Tab. 8).
2. Entsprechend sank bei ihnen die Reagibilität auf die pressorische Substanz von durchschnittlich 26,6/34,9 % auf 17,9/18,9 % des Ausgangswertes, also erheblich geringer als bei unseren Versuchspersonen.
3. Bei einem bilanzmäßigem NaCl-Entzug von 287 mÄqu, der sich ja auf die ganze EZF verteilt, scheint ein Ausgleich des Plasmavolumens mit 500 ml Dextran zu hoch zu sein.

Andere Autoren fanden ebenfalls nach Chlorothiazidbehandlung neben einer Abnahme des Plasmavolumens eine Verminderung der Pressorwirkung von Noradrenalin. Dabei konnten sie jedoch keine Relation zwischen der Abnahme des Plasmavolumens und der Reagibilitätsveränderung finden (21). Auch scheint der Therapieerfolg der NaCl-Restriktion nicht von Veränderungen der EZF abhängig zu sein. Zu Beginn der Behandlung kommt es zu einer Abnahme des Plasmavolumens, die zwischen 10 - 20 % bei den Untersuchungen der einzelnen Autoren schwankt (4, 49, 50, 51), ebenso zu einer

Abnahme der EZF (50, 52). Bei einer längeren Behandlung bleibt die Blutdrucksenkung erhalten, die Werte für das Plasmavolumen und das Volumen der EZF normalisieren sich jedoch (6, 50).

Unsere Untersuchungen geben zu dieser Frage folgende Hinweise:

1. Wenn wir bei unseren Hypertonikern die Menge des entzogenen NaCl als Anhalt für die Abnahme des Plasmavolumens nehmen, so findet man auch bei ihnen kein Verhältnis zwischen NaCl-Ausscheidung und Abnahme der Reagibilität (Tab. 2, 8).
2. Beim NaCl-Entzug schieden unsere Normotoniker sogar etwas mehr NaCl aus als die Hypertoniker (dabei untersuchten wir allerdings nur die NaCl-Ausscheidung von zwei Normotonikern). Wenn wir daraus auf eine etwa gleiche Abnahme des Plasmavolumens schließen, dann dürfte die Reagibilität bei beiden Gruppen nur um den gleichen Wert abnehmen, wenn sie von der Abnahme des Plasmavolumens abhängig wäre.
3. Andererseits läßt die - im Vergleich zu den Hypertonikern geringe - Abnahme der Reagibilität bei den Normotonikern vermuten, daß die Abnahme des Plasmavolumens als Teilfaktor wirksam war.

Die Abnahme des Plasmavolumens führt wohl zu einer geringen Abnahme der Reagibilität, etwa in der Größenordnung der verminderten Reaktion unserer Normotoniker. Sie erklärt jedoch nicht befriedigend die starke Abnahme der Reagibilität der Hypertoniker.

Zu b): Der Anschauung, daß die Reagibilität durch eine Veränderung des intra-extrazellulären Na-Gradienten beim Hypertoniker erhöht und durch NaCl-Entzug normalisiert wird, liegen folgende, oben ausführlicher dargestellte Experimente zugrunde:

Man veränderte in vitro die Na-Konzentration in einer Nährlösung und stellte dabei am Riesenaxon des Tintenfisches (13) und an einem Stück Kaininchenaorta (14) Veränderungen der Reagibilität fest. Mit der Verminderung des Gradienten durch Abnahme der Na-Konzentration in der Nährlösung=EZF nahm dabei die Erregbarkeit zu.

Bei der essentiellen Hypertonie soll nach dieser Vorstellung im Gegensatz zu diesen Experimenten der intra-extrazelluläre Na-Gradient durch eine erhöhte Na-Konzentration in der IZF, also auch in der glatten Gefäßmuskulatur, erniedrigt sein.

Die intrazelluläre Na-Konzentration ist jedoch erheblich kleiner als die extrazelluläre. Daher kann schon eine verhältnismäßig geringe Änderung der intrazellulären Na-Konzentration zu einer relativ starken Veränderung des Gradienten führen. Als Beispiel folgende Rechnung:

Vor NaCl-Entzug:

Extrazelluläre NaCl-Konzentration 140 m Aqu.

Intrazelluläre NaCl-Konzentration 14 m Aqu.

Quotient = 0,1

Nach NaCl-Entzug: (Abnahme um 2 m Aqu).

Extrazelluläre NaCl-Konzentration 138 m Aqu.

Intrazelluläre NaCl-Konzentration 12 m Aqu.

Quotient = 0,087

Welche Anhaltspunkte haben wir, daß sich bei unseren Untersuchungen durch NaCl-Entzug der intra-extrazelluläre Na-Gradient verändert hat?

1. Aus der Menge des ausgeschiedenen NaCl und dem Vergleich der Ausscheidung zwischen Hypertonikern und Normotonikern können wir keine Schlüsse auf eine Veränderung des Na-Gradienten ziehen, denn der bei weitem größte Teil des ausgeschiedenen NaCl gehörte der EZF an. Der Anteil, der aus der IZF stammt, ist so gering, daß er in der

Schwankungsbreite untergeht. Die NaCl-Menge, die aus der IZF eliminiert werden muß, um eine normale Na-Konzentration und damit bei unveränderter Na-Konzentration der EZF einen normalen Gradienten zu erhalten, ist im Vergleich zur Gesamtausscheidung gering. Daher spricht eine fehlende Relation zwischen NaCl-Ausscheidung und Verhalten des Blutdrucks und der Reagibilität durchaus nicht gegen diese Vorstellung.

2. Bei verschiedenen Untersuchungen fand man, daß mit der Kochsalzausscheidung zwar das Volumen der EZF abnimmt, die Na-Konzentration sich dagegen nur gering oder gar nicht verändert (50, 9). Auch die von uns untersuchten Personen zeigten eine nur geringe Abnahme der Na-Konzentration im Plasma.
3. Wichtiger als die Menge des ausgeschiedenen NaCl und der extrazellulären Na-Konzentration ist bei unserer Betrachtung die Veränderung der intrazellulären Na-Konzentration. L o s s e et al fanden bei essentiellen Hypertonikern eine erhöhte Na-Konzentration in den Erythrozyten, die sich nach saluretischer Behandlung normalisierte. Sie betrachteten dabei den Erythro-

zyten als Modell für die übrigen Körperzellen, also auch für die glatte Gefäßmuskulatur (12). Sie meinten, auf diese Weise die Beziehung zwischen dem veränderten Na-Gradienten und der Hypertonie dargestellt zu haben.

Auch bei unseren Hypertonikern wurde während der gesamten Versuchsperiode im Rahmen einer anderen Untersuchung die Na-Konzentration extrazellulär und in den Erythrozyten bestimmt. Dabei war vor NaCl-Entzug die Na-Konzentration in den Erythrozyten und extrazellulär normal. Im Laufe der saluretischen Behandlung stiegen die Werte in den Erythrozyten leicht an, während sie im Plasma etwas absanken (55). Errechnet man den Gradienten, so ist dieser kleiner geworden; nach unserer Vorstellung hätte die Reagibilität ansteigen müssen.

Es bestehen jedoch erhebliche Zweifel, ob man die Elektrolytverhältnisse in den Erythrozyten auf andere Körperzellen übertragen kann, denn im Erythrozyten als kernloser Zelle herrschen andere Stoffwechselverhältnisse. So weichen in ihm die Elektrolytkonzentrationen von denen in der übrigen IZF ab; es beträgt z. B. die Na-Konzentration 15 m Val/100 ml, in den übrigen

Körperzellen 4,2 m Val/100 ml.

Wenn der Erythrozyt als Modell für die glatte Gefäßmuskulatur ausfällt, fehlt uns eine wichtige Größe des intra- extrazellulären Na-Gradienten. Wir haben keine sicheren Untersuchungsergebnisse mehr, daß sich durch NaCl-Entzug die Na-Konzentration in der Gefäßmuskulatur verändert hat. Es fehlt also der sichere Beweis, daß nach NaCl-Entzug das Absinken des Blutdrucks beim Hypertoniker und die Abnahme der Reagibilität durch eine Vergrößerung des intra- extrazellulären Na-Gradienten möglich ist.

Rein spekulativ sind die Vorstellungen darüber, durch welche Störung die intrazelluläre Na-Konzentration erhöht sein kann und wie sie durch den NaCl-Entzug normale Werte erreicht.

Das extra- intrazelluläre Konzentrationsgefälle des Na wird durch einen aktiven Transportmechanismus aufrechterhalten, den man als Na-Pumpe bezeichnet.

Bei der essentiellen Hypertonie kann entweder die Störung innerhalb der sogenannten Na-Pumpe liegen oder aber auf einer allgemeinen Mineralstoffwechselstörung beruhen, die ihrerseits die Na-Pumpe beeinflusst.

Arbeitet die Na-Pumpe in Abhängigkeit von der extrazellulären Na-Konzentration, so führt eine Abnahme der extrazellulären Na-Konzentration zu einer quantitativ gleichen Verminderung der intrazellulären. Nimmt z.B. die extrazelluläre um 2 mÄqu. ab, so ändert sich die intrazelluläre um den gleichen Wert. An der oben durchgeführten Rechnung können wir sehen, daß sich dabei der Gradient schon relativ stärker verändert. Allerdings ist die Frage, um wieviel der Gradient sich ändern muß, damit die Reagibilität merklich abnimmt. Beim NaCl-Entzug kann auf diese Weise der Gradient nur in kleinem Umfang beeinflusst werden, da ja die Na-Konzentration in der EZF nur gering abnimmt.

Eine andere Möglichkeit, den Na-Gradienten zu beeinflussen, wäre, daß der NaCl-Entzug zu einer Veränderung des Mineralstoffwechsels führt, die dann ihrerseits auf das System der Na-Pumpe zurückwirkt. So konnte zum Beispiel im Tierversuch gezeigt werden, daß Aldosteron den Na-Transport in die Zelle aktiviert, während Vasopressin ihn inaktiviert (54).

Mit der Abnahme des Plasmavolumens haben wir einen Teilfaktor der Reagibilitätsabnahme beim

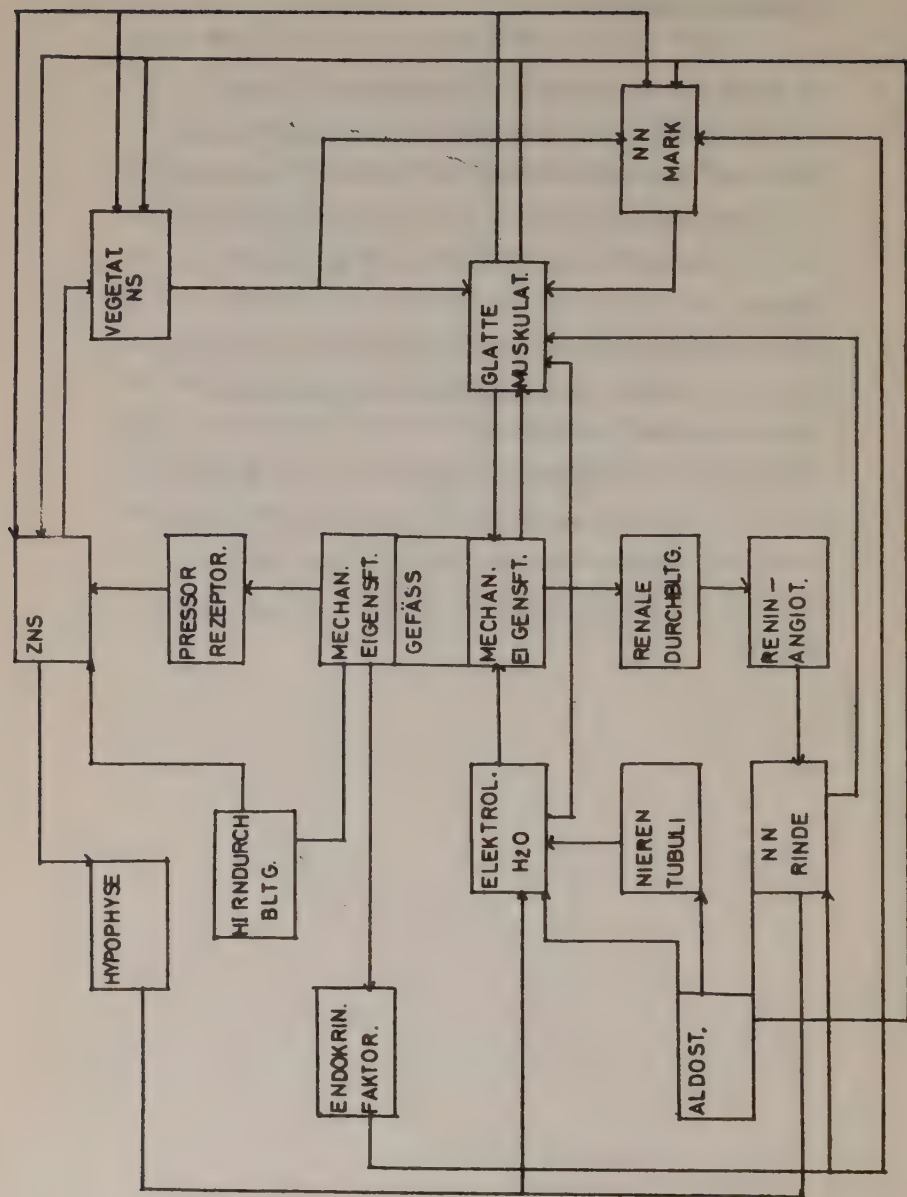
Hypertoniker nach NaCl-Entzug kennengelernt.
Der größere Teil der Reagibilitätsabnahme beim Hypertoniker läßt sich jedoch damit nicht erklären. Wenn auch einige Anhaltspunkte dafür vorhanden sind, daß beim Hypertoniker die Reagibilitätssteigerung und damit die Blutdruckerhöhung durch einen verminderten Na-Gradienten bedingt ist, so bleibt diese Annahme doch hypothetisch, denn es fehlen Kenntnisse über die Veränderung der Na-Konzentration in der Gefäßmuskulatur nach NaCl-Entzug, über den Mechanismus der Na-Pumpe und wie sie vom übrigen Organismus beeinflusst wird.

Zusammenfassung

Es wurde bei 11 essentiellen Hypertonikern und 5 Normotonikern die Reaktion auf eine Angiotensininfusion, den Cold Pressor Test und den Dynamometertest vor und nach einem 6 Tage langen NaCl-Entzug mit der Kempner Reisdiet und 2 x 50 mg Esidrix gemessen.

Die Ergebnisse des Cold Pressor Tests und Dynamometertests konnten aus methodischen Gründen nicht sicher bewertet werden.

Auf die Angiotensininfusion reagierten die Hypertoniker vor NaCl-Entzug deutlich stärker als die Normotoniker, während nach NaCl-Entzug beide Gruppen etwa die gleiche prozentuale Zunahme des Ruhewertes zeigten.



Erläuterung zu Abb. 1:

Darstellung eines Systems von Regelkreisen, in dessen Mittelpunkt der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur steht.

Nach L. H. Peterson, Systems Behavior, Feed-Back Loops and High Blood Pressure Research. Hypertension XI, New York 1963, S. 585 - 596.

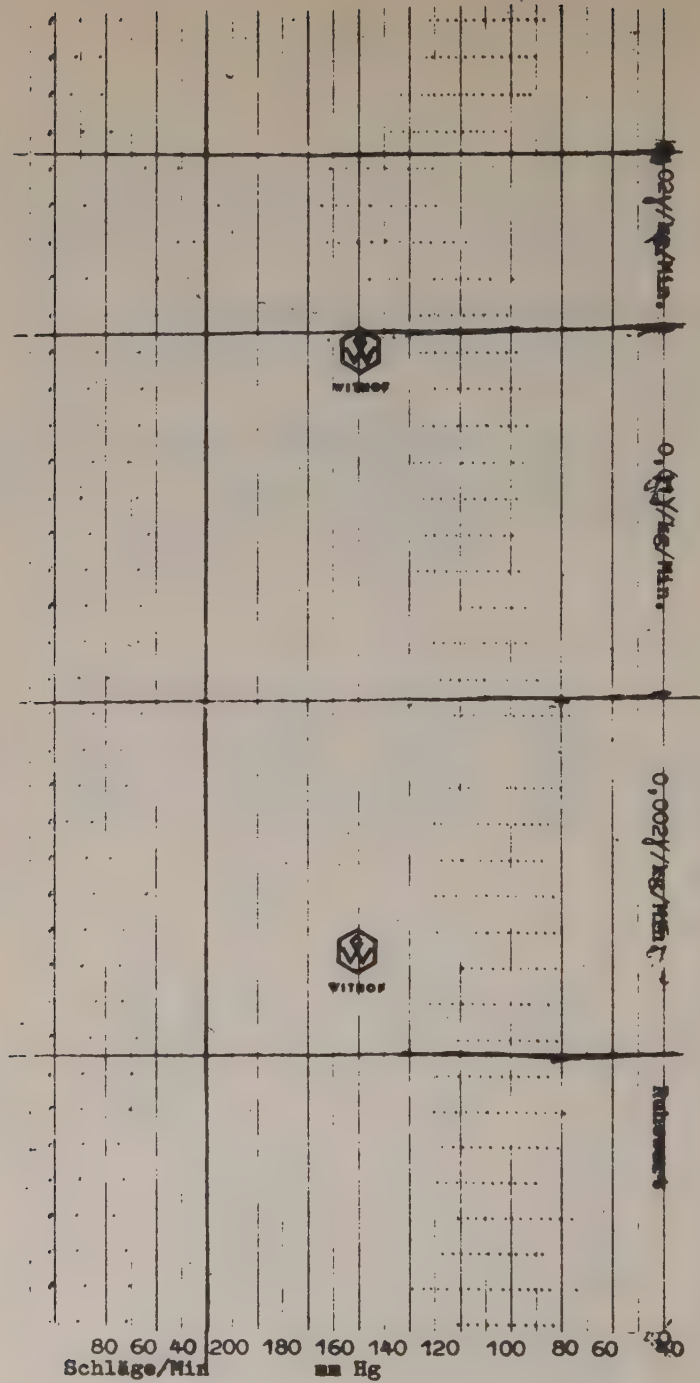


Abb.Nr.2A

0,0025 mm.

0,0175 mm.

51162.12

0,00025 mm.

Ruhezeit

12



80 60 40 200 180 160 140 120 100 80 60 40
Schläge/
Min. mm Hg

Abb.Nr.2B

Erläuterung zu Abb. 2 A und B

Beispiel einer Blutdruckregistrierung während der Angiotensinfusion mit Custocor. Entsprechend dem Blutdruck des Patienten war der Apparat auf die Registrierung innerhalb des Bereiches von 40 - 200 mm Hg eingestellt worden. Im linken Bereich des Registrierstreifens finden wir die Aufzeichnung des Pulses.

Es handelt sich hierbei um den Hypertoniker Nr. 18;

Abb. A vor NaCl-Entzug

B nach NaCl-Entzug

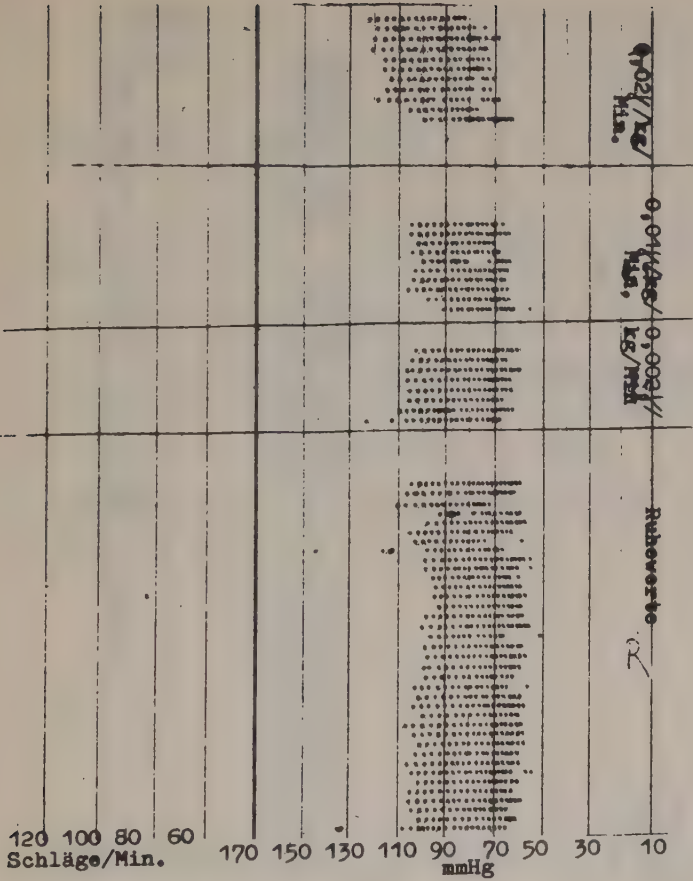


Abb.Nr. 3 A

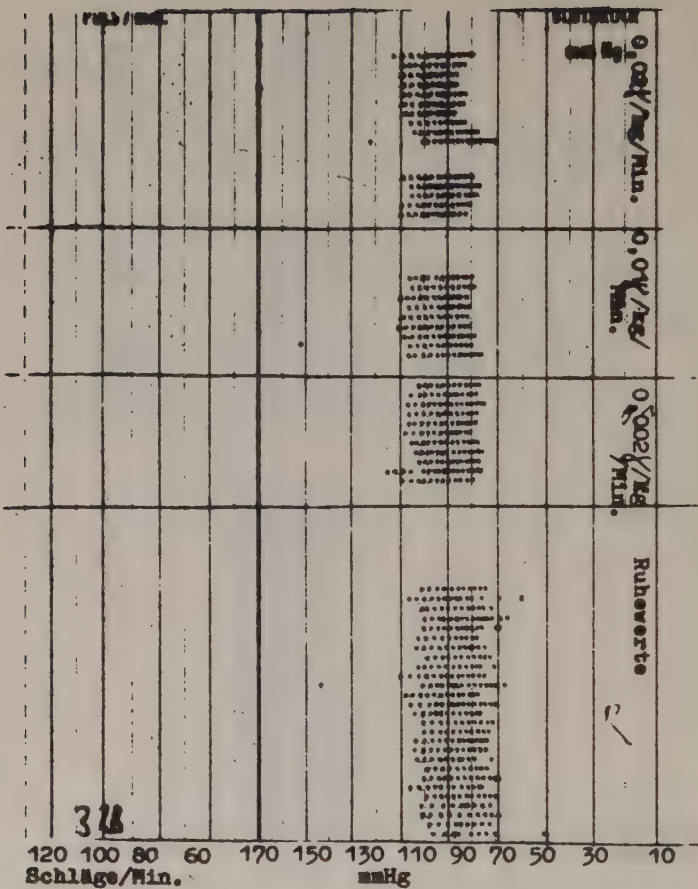


Abb.Nr. 3B

Erläuterung zu Abb. 3 A und B

Beispiel einer Blutdruckregistrierung während der Angiotensinfusion. Entsprechend dem Blutdruck der untersuchten Person war der Apparat auf die Registrierung innerhalb eines Bereiches von 10 - 170 mm Hg eingestellt worden. Im linken Bereich des Registrierstreifens die Aufzeichnung des Pulses.

Es handelt sich hierbei um den Normotoniker Nr. 32

Abb. A vor NaCl-Entzug

B nach Na-Cl-Entzug

Nr.	Alter Jahre	vor	nach	Gewichtsaufnahme absolut %	Blutdruck mmHg Aufnahme	Blutdruck mmHg Vorperiode
11	30	79,6	75,8	3,8	145/90	150/85
12	23	66,3	62,1	4,2	190/120	175/105
13	31	70,0	66,5	3,5	200/130	170/100
14	25	100,0	93,3	6,7	160/115	130/85
15	38	84,0	81,0	0,3	200/110	175/115
16	24	82,0	78,0	4,0	160/95	130/65
17	18	68,9	65,5	3,4	145/95	120/70
18	25	80,5	76,6	3,9	170/100	125/80
19	35	85,0	84,0	1,0	200/120	130/85
20	36	55,0	54,0	1,0	-	125/80
21	25	86,4	81,0	5,4	160/100	130/70
Durch- schnitt	28	78,0	74,3	3,4	173/108	142/86
31	21	68,8	65,7	3,1	115/60	115/60
32	26	67,4	63,2	4,2	120/70	105/60
33	25	75,0	71,4	3,6	115/80	100/75
34	24	58,0	54,7	3,3	120/70	105/70
35	24	72,4	68,8	3,6	125/85	130/90
Durch- schnitt	24	68,0	64,7	3,0	119/73	111/71

Tab. 1: Alter, Gewicht und Gewichtsaufnahme während des NaCl-Entzugs, sowie Blutdruck bei der Aufnahme und am Ende der Vorperiode der untersuchten Personen. Der Blutdruck wurde bei der Aufnahme m der alten Methode nach Riva-Rocci gemessen, am Ende der Vorperiode mit dem Gustocor.
 Nr. 11 - 21 = Hypertoniker
 Nr. 31 - 35 = Normotoniker

Versuch Nr.	Ruhewert mmHg	Zunahme des Blutdrucks bei Angiotensinininfusion (Geschwindigkeit in ml/Min)					
		0,1		0,5		1,0	
		absolut	%	absolut	%	absolut	%
11 A	150/85	5/0	3/0	10/25	7/29	20/35	13/41
B	125/70	0/0	0/0	0/0	0/0	0/5	0/7
12 A	175/105	10/5	6/5	20/10	11/10	35/30	20/29
B	155/100	0/0	0/0	0/0	0/0	5/0	3/0
13 A	170/100	10/10	6/10	30/30	20/30	...	...
B	130/110	10/5	7/4	15/10	12/9	20/15	15/14
14 A	130/85	0/10	0/12	5/20	7/23	20/25	15/29
B	120/80	0/0	0/0	0/0	0/0	5/10	4/13
15 A	175/115	0/5	0/4	65/35	37/30	...	...
B	145/100	0/5	0/5	20/20	14/20	45/30	31/30

Tab. 2: Reaktion der Hypertoniker auf die Angiotensinininfusion bei den drei verschiedenen Geschwindigkeiten 0,1, 0,5 und 1 ml/Min. Vor = A, nach = B NaCl-Entzug.
 ... - die Infusion mußte wegen Beschwerden in Form von Druckgefühl auf der Brust abgebrochen werden.

Fortsetzung Tab. 2

Versuch Nr.	Ruhewert mmHg	Zunahme des Blutdrucks bei Angiotensininfusion (Geschwindigkeit in ml/Min)					
		0,1 absolut %		0,5 absolut %		1,0 absolut %	
16 A	130/ 65	5/ 5	7/ 8	10/25	8/38	25/35	19/54
B	120/ 90	0/ 5	0/ 5	5/10	4/11	10/10	8/11
17 A	120/ 70	10/10	8/14	10/15	8/21	25/25	21/31
B	135/ 95	0/ 0	0/ 0	5/ 5	4/ 5	0/10	0/15
18 A	125/ 80	5/ 0	4/ 0	15/20	12/25	50/50	40/63
B	115/ 85	0/ 0	0/ 0	5/ 5	4/ 6	15/10	13/12
19 A	130/ 85	5/ 5	7/ 6	10/15	8/17	10/15	8/17
B	125/ 90	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 5	0/ 6
20 A	125/ 80	5/10	4/13	25/20	20/25	75/30	60/27
B	120/ 90	0/ 0	0/ 0	10/10	8/11	10/10	8/11
21 A	130/ 70	0/10	0/14	0/15	0/22	10/25	8/36
B	120/ 80	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0	0/ 0

Änderung des Ruheblutdrucks bei

Versuchs- nr.	Ruhewert mm Hg	Gold Pressor Test		1 Min.		Dynamometer Test		Erwartung	
		0,5 Min. absolut	%	absolut	%	Kraft absolut	%	absolut	%
A	150/85	5/10	3/12	5/10	3/12	5/0	3/0	15/0	10/0
B	125/70	5/25	4/36	15/30	12/42	0/0	0/0	5/5	4/7
A	175/105	0/15	0/14	0/10	0/10	20/15	11/14	20/5	11/5
B	155/100	5/0	3/0	0/5	0/5	!!!	!!!	20/5	13/3
A	170/100	15/25	10/25	10/0	6/0	0/0	0/0	30/10	20/10
B	130/110	5/20	7/18	10/20	8/18	20/20	15/18	20/20	15/18
A	130/85	5/35	7/41	0/5	0/6	10/0	8/0	10/5	8/6
B	120/80	0/10	0/13	0/5	0/6	0/0	0/0	0/5	0/6
A	175/115	25/15	13/13	5/5	3/4	0/0	0/0	0/0	0/0
B	145/100	15/0	10/0	25/0	17/0	15/0	10/0	5/0	3/0

b. 3: Reaktion des Hypertonikers auf Gold Pressor und Dynamometer-Test.

A - vor, B - nach NaCl-Entzug.

!!! - die Blutdruckregistrierung konnte nicht ausgewertet werden.

Fortsetzung von Tab. 3:

Ver- suchs- Nr.	Ruhewert mm Hg	Gold Pressor Test			1 Min.			Dynamometer Test			Erwartung	
		0,5 Min. absolut	%		absolut	%		Kraft absolut	%		absolut	%
16 A	130/62	15/35	11/54		5/15	11/23		20/15	15/23		5/20	11/31
B	120/90	20/20	11/22		10/10	8/11		10/10	8/11		15/10	13/11
17 A	120/70	10/35	8/50		20/40	11/51		10/10	8/0		10/45	8/64
B	135/95	15/25	11/26		5/5	4/5		11	11		20/5	15/5
18 A	125/80	25/30	20/37		11	11		11	11		15/10	12/13
B	115/85	10/25	9/29		11	11		10/5	9/6		10/15	9/18
19 A	130/85	15/20	12/23		25/40	19/47		10/10	8/12		5/15	7/18
B	125/90	10/10	8/11		10/25	8/28		0/20	0/22		0/0	0/0
20 A	125/80	35/40	28/50		11	11		0/5	0/6		0/5	0/6
B	120/90	25/25	20/28		11	11		0/20	0/22		0/10	0/11
21 A	130/70	5/10	4/14		10/10	8/0		10/0	8/0		15/0	12/0
B	120/80	5/25	13/31		10/15	8/19		0/0	0/0		0/20	0/25

Versuch Nr.	Ruhewert mmHg	Zunahme des Blutdrucks bei der Angiotensinininfusion (Geschwindigkeit in ml/Min)							
		0,1 absolut	%	absolut	0,5 absolut	%	absolut	1,0 absolut	%
31 A	115/60	0/5	0/8	5/10	4/17	5/10	4/17		
B	105/70	0/0	0/0	5/5	5/7	5/5	5/7		
32 A	105/60	0/0	0/0	0/5	0/8	15/10	14/17		
B	105/75	0/0	0/0	5/5	5/7	5/10	5/13		
C	105/65	0/0	0/0	5/5	5/8	10/10	14/15		
33 A	100/75	5/5	5/7	5/15	5/20	20/20	16/27		
B	115/90	0/0	0/0	5/5	4/6	5/10	4/11		
C	125/65	0/5	0/8	0/15	0/23	5/20	4/31		
34 A	105/70	5/0	5/0	15/20	14/28	25/25	27/30		
B	110/80	0/0	0/0	5/5	5/6	10/10	9/12		
C	115/75	0/5	0/3	0/5	0/3	5/15	4/20		
35 A	130/90	0/0	0/0	15/15	12/17	15/20	11/20		
B	120/85	0/5	0/6	5/5	4/6	10/10	8/12		
C	125/85	5/0	4/0	5/5	8/6	10/10	8/12		

Tab. 4: Reaktion der Normotoniker auf Angiotensin.

A = vor, B = nach NaCl-Entzug, C = nachdem der Kreislauf nach NaCl-Entzug wieder mit 500 ml Hämacel aufgefüllt wurde.

Änderung des Blutdrucks bei

Ver- suchs- Nr.	Ruhewert mm Hg	Cold Pressor Test		1 Min. absolut	%	Dynamometer Test		Erwartung	
		0,5 Min. absolut	%			Kraft absolut	%	absolut	%
31 A	115/60	0/15	0/25	0/5	0/8	0/5	0/8	0/5	0/8
B	105/70	0/5	0/7	0/10	0/14	10/15	14/21	5/0	5/0
32 A	105/60	15/0	14/0	0/0	0/0	...	...	...	...
B	105/75	...	...	...	...	...	...	...	...
33 A	100/75	5/15	5/20	10/15	10/20	5/5	5/7	0/5	0/7
B	115/90	5/10	4/11	5/10	4/11	...	...	...	...
34 A	105/70	10/24	14/30	30/35	28/50	4/30	7/43	10/0	14/0
B	110/80	35/15	22/20	20/15	18/20	...	...	0/5	0/6
35 A	130/90	0/5	0/6	0/5	0/6	15/5	11/5	10/5	14/6
B	120/85	5/15	4/18	0/0	0/0	0/30	0/35	10/10	8/12

Tab. 5: Reaktion der Normotoniker auf den Cold Pressor und Dynamometer-Test vor -A und nach -B NaCl-Entzug.
 ... - die registrierten Blutdruckwerte konnten nicht ausgewertet werden.

Versuch Nr.	Ruhe Puls	Änderung des Ruhepuls 0,002 $\frac{\text{g}}{\text{kg/Min}}$	bei Angiotensin in Schläge/Min 0,01 $\frac{\text{g}}{\text{kg/Min}}$	0,02 $\frac{\text{g}}{\text{kg/Min}}$
----------------	--------------	---	---	---------------------------------------

H Y P E R T O N I K E R

11 A	73	0	-5	-8
B	77	-3	-5	-7
12 A	80	-4	-8	-8
B	83	-3	-4	-4
13 A	65	'''	'''	'''
B	'''	'''	'''	'''
14 A	'''	'''	'''	'''
B	'''	'''	'''	'''
15 A	78	'''	'''	'''
16 A	78	-5	'''	'''
17 A	'''	'''	'''	'''
B	82	-3	-3	-7
18 A	75	-2	-7	-11
B	75	-2	-5	-7
19 A	81	0	-1	0
B	85	-2	0	-2
20 A	79	0	-1	-9
B	85	-2	0	-2
21 A	65	-7	-10	-17
B	70	0	-10	-15

N O R M O T O N I K E R

31 A	64	0	-8	-13
B	76	-4	-4	-4
32 A	76	-4	-6	-8
B	80	-4	-4	-4
33 A	76	0	0	0
B	92	-8	-8	0
34 A	60	0	0	-5
B	64	0	0	0
35 A	64	0	-4	0
B	64	0	-4	-4

Tab. 6: Veränderungen des Ruhepuls bei den Hypertonikern und Normotonikern

A = vor, B = nach NaCl-Entzug

''' = Puls wurde wegen eines technischen Fehlers nicht registriert.

Ruheblut- druck mm Hg	Ruhe- puls	Ampli- tude	Angiotensininfusion		Zunahme des Blutdrucks und Abnahme der Pulsfrequenz in % des Ruhewertes bei einer Infusionsgeschwindigkeit von ml/Min		Cold Pressor Test		Dynamometertest	
			0,1	0,5	1,0		Zunahme des Ruhe- blutdrucks in % nach 30''	60''	Zunahme des Ruhe- blutdrucks in % bei Kraft Erwartung	

Hyper- toniker

A vor	142/86	74	56	4/8	3	12/25	5	23/36	12	10/30	8/20	6/6	8/14
B nach	128/90	79	38	1/1	4	4/6	6	9/13	9	9/20	8/17	4/7	6/10

NaCl-

Entzug

Normo- toniker

A vor	111/71	68	40	2/3	0	7/18	4	13/22	6	5/20	9/21	6/16	7/5
B nach	111/80	75	31	0/1	4	5/6	5	7/11	5	6/11	4/10	7/28	4/6

NaCl-

Entzug

Tab. 7: Übersicht über die Untersuchungsergebnisse

Zusammengefaßt wurden die Durchschnittswerte beider Gruppen von Ruheblutdruck, Ruhepuls, Blutdruck-amplitude und der Reagibilitätsuntersuchung vor und nach NaCl-Entzug.

HYPERTONIKER

NORMOTONIKER

	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	Ø	34	35	Ø
Na-Quotient															
vor NaCl-Entzug	10,4	12,2	12,3	10,7	10,3	13,1	10,1	12,3	10,0	11,6	10,6	11,2			
nach " "	7,5	11,5	11,2	10,1	8,1	11,2	9,2	11,5	9,5	10,2	9,8	10,0			
NaCl-Ausscheidung															
dung															
mVal/kg/KG	2,8	2,0	1,8	1,4	3,6	1,9	2,1	2,9	1,1	3,5	1,7	2,2	2,4	3,1	2,8
Vor-															
1. Tag															
perio-	2,4	2,3	0,9	1,9	2,4	2,0	4,4	1,8	1,7	1,3	2,0	2,1	3,3	1,6	2,5
de															
1. - 2. Tag															
Haupt-	4,4	2,6	-	5,1	2,3	3,9	4,1	4,1	3,1	2,7	1,6	3,3	3,7	4,1	5,3
1. Tag															3,9
perio-	1,5	1,2	(2,0)	1,3	0,5	1,8	1,1	1,4	1,3	0,8	2,2	1,3	2,6	2,5	2,6
de	0,6	1,1	(0,9)	0,6	0,2	0,3	0,5	0,3	0,8	0,2	0,7	0,5	1,4	0,7	1,1
3. Tag															
4. Tag	0,3	0,5	(0,3)	0,3	0,1	0,2	0,2	0,2	0,5	0,1	0,4	3,3	0,3	0,3	0,3
1. - 4. Tag	6,8	5,4	(3,2)	5,3	3,1	6,2	5,9	6,0	5,7	3,8	4,9	5,4	8,0	7,6	7,9

Tab. 8: Der Na-Quotient vor und nach NaCl-Entzug bei den einzelnen Hypertonikern. Er entsteht durch Teilung der intrazellulären durch die extrazelluläre Na-Konzentration.
Die NaCl-Ausscheidung während der Vor- und Hauptperiode bei allen Hypertonikern und zwei Normotoni- kern.
Bis auf die Ausscheidung der Normotoniker stammen sämtliche Werte aus Untersuchungen von S. RECKE, die gleichzeitig bei den Hypertonikern durchgeführt wurden. (55)

Literaturverzeichnis

1. Dahl, L. K. : Der mögliche Einfluß der Salzzufuhr auf die Entwicklung der essentiellen Hypertonie
Essentielle Hypertonie. Ein Symposium, Berlin 1960
2. Ross, E.J. : Total exchangeable sodium in hypertensive patients
Clin. Sc. 19, 185 (1960)
3. Laramore, D. C., A. Grollman : Water and electrolyte content of tissues in normal and hypertensive rats
Amer. J. Physiol. 161, 278 (1950)
4. Hollander, W., A.V. Chabamian, B.A. Burrows : Body fluid and electrolyte composition in arterial hypertension. I. Studies in essential, renal and malignant hypertension
Journ. Clin. Invest. 40, 408 (1961)
5. Teng, H.C., A.P. Shapiro, A. Grollman : Volume of the fluid compartments in human and experimental hypertension
Metabolism 3, 405 (1954)
6. Mertz, D.P., H. Keine : Über das Verhalten physiologisch aktiver extrazellulärer Volumenphasen bei essentieller Hypertonie und dem Mechanismus der antihypertensiven Wirkung einer Na-Restriktion
Klin. Wschr. 39, 1123 (1961)
7. Cottier, P. : Renale Hämodynamik, Wasser- und Elektrolytausscheidung bei essentieller Hypertonie
Essentielle Hypertonie. Ein Symposium, Springer 1960
8. Grollman, A., A.P. Shapiro : The volume of the extracellular fluid in experimental and human hypertension
J. clin. Invest. 32, 4, 299 (1953)
9. Macleod, C., H.P. Dustan, I.H. Page : Sequential changes evoked by chlorothiazid in hypertensive patients
Arch. intern. Med. 106, 316 (1960)

10. Levine, B.E., J.M. : Serum sodium and potassium in
Weller, R.D. Remington : essential hypertension
Circulation 24, 29 (1961)
11. Tobian, L. : Physiology of the iuxtaglomerular cells
Ann. Intern. Med. 52, 395 (1960)
12. Losse, H., H. Weh- : Wasser- und Elektrolytgehalt von
meyer und F. Wessels : Erythrocyten bei arterieller
Hypertonie
Klin. Wschr. 38, 393 (1960)
13. Hodgkin, A.L., B.Katz : The effect of sodium ions on the
electrical activity of the giant
axon of the squid
Brit. J. Physiol. 108, 37 (1949)
14. Bohr, D.F., D.C. : Effect of electrolytes on ar-
Brodie, D.H. Chen : terial muscle contraction
Circulation 17, 746 (1958)
15. Tobian, L. jr., J. : Artery Wall electrolytes in
Binion : renal and DCA hypertension
J. clin. Invest. 33, 1407 (1954)
16. Friedman, S.M., J.D. : Sodium gradient, smooth muscle
Jamieson, C.L. Fried- : tone and blood pressure regula-
man : tion
Circulat. Res. 7, 44 (1959)
17. Mendlowitz, N., N. : Reactivity of the digital blood
Naftchi, R.L. Wolf, : vessels of Angiotensin II in
St. E. Gitlow : normotensive and hypertensive
subjects
Amer. Heart J. 62, 221 (1961)
19. Doyle, A.E., J.R.E. : Vascular reactivity in hyper-
Fraser : tension
Circulat. Res. 9, 755 (1961)
20. Merrill, J.P., A. : Effects of chlorothiazide on
Guinaud-Baldo, C. : norepinephrine response in hu-
Giordano : man hypertension
Clin. Research 6, 230 (1958)
21. Aleksandrow, D., W. : Influence of chlorothiazide
Wyszacka, J. Gajews- : upon arterial responsiveness
ki : to norepinephrine in hyperten-
sive subjects
New Engl. Journ. Med. 261, 1052
(1959)

22. Kaplan, N.M., J.G. Silah : The effect of Angiotensin II on the blood pressure in humans with hypertensive disease Journ. of Clin. Invest. 4, 43, 659 (1964)
25. Bock, K.D., H.J.Krecke u. H.M.Kuhn : Untersuchungen über die Wirkung von synthetischem Hypertensin II auf Blutdruck, Atmung und Extremitätendurchblutung des Menschen Klin. Wschr. 36, 254 (1958)
24. Imhof, P., A..Hurhmann u. B.Steinmann : Periphere Kreislaufuntersuchungen mit synthetischem Hypertensin II Cardiologia 34, 120 (1958)
25. Gross, F. u. K.D.Bock : Some Contributions of the Pharmacology of Synthetic Angiotensin Symposium on Angiotensin of the American Heart Assoc. 1962
26. Gross, F. : Renin und Hypertensin. Physiologische oder pathologische Wirkstoffe Klin. Wschr. 15, 46 (1958)
27. Follow, B., B. Johanson, R.B. Morrison : Effects of synthetic angiotensin and noradrenaline on blood pressure and renal function Brit. Heart J. 23, 1 (1961)
28. Pippig, L., K.W. Schneider : Hämodynamische Untersuchungen mit Angiotensin Zschr. f. klin. Med. 157, 197 (1962)
29. Finnerty, F.A. jr. : Hemodynamics of Angiotensin in Man Symposium on Angiotensin. American Heart Associat. 1962
30. McCubbin, J.W., J.H. Page, F.M. Bumpus : Effect of synthetic Angiotensin on the Carotid Sinus Circulat. Res. 5, 458 (1957)
31. Bock, K.D. u. F.Gross : Abschwächung pressorischer Wirkungen durch Saluretica Naunyn Schmiedeberg 238, 339 (1960)

32. Geissmeyer, E.F.
H. Spitzbarth, H.
Weyland : Kreislaufuntersuchungen mit
synthetischem Angiotensin II
Klin. Wschr. 36, 1061 (1958)
33. Heinecker, R., K.E.
Zipf, H.W. Lösch : Vergleichende Untersuchungen
über die Wirkung von Angioten-
sin und Arterenol auf Herz und
Kreislauf
Zschr. f. Kreislaufforschung
50, 1015 (1961)
34. Hines, E.A., G.E.
Brown : The Cold Pressor Test for
measuring the reactivity of
the blood pressure
Amer. Heart J. 11, 1 (1936)
35. Illig, H.u.H. : Thermische Reize als Blutdruck-
test
Ärztl. Forschung 14 (4) 194
(1962)
36. Hines, E.A. : The significance of vascular
hyperreaction as measured by
the Cold Pressor Test
Amer. Heart J. 19, 408 (1940)
37. Russek, H.J. : The significance of vascular
hyperreaction as measured by
the Cold Pressor Test
Amer. Heart J. 26, 398 (1943)
38. Russek, H.J., B.L.
Zohmann : Influence of age upon blood
pressure response to the Cold
Pressor Test
Amer. Heart J. 29, 113 (1945)
39. Mechelke, K. u.
H.M. Kuhn : Über Kreislaufänderungen wäh-
rend Kälteeinwirkung bei Patien-
ten mit dynamisch-labiler Blut-
druckregulierung
Deut. Archiv f. klin. Med. 205,
245 (1958)
40. Armstrong, G., J.
Rafferty : Cold Pressor Test follow-up
study for seven years on 166
officers
Amer. Heart J. 29, 484 (1950)
41. Conway, J. : Vascular Reactivity in Experi-
mental Hypertension Measured
after Hexamethonium
Circulation 17, 807 (1958)

42. Tobian, L., J. : Sodium and Potassium in the
Janecek, A. Tombou- Walls of Arterioles in Experi-
lian, D. Ferreira mental Renal Hypertension
J. of Clinic. Invest. 40, 1922
(1961)
43. Larsson, Y. : Tonus i huden körl under olika
förhållanden
Nordisk Förenings för invärtes
medicin 20. kongress 1946
Acta Med. Scand 1947
44. Shapiro, A.P. : Blood pressure responses to
noxious stimuli
J. Chron. Dis. 13, 293 (1961)
45. Hammarström, S. : Variability of blood pressure -
3. Cold Pressor Test Acta Med.
Scand. Supply 192, 42 (1947)
46. Mertz, D.P. : Pharmakologische Eigenschaften
von Hydrochlorothiazid im Ver-
gleich zur Wirkung anderer
Diuretica
Naunyn-Schmiedeberg 237, 71
(1959)
47. Freis, E.D., A. Wanko, : Mechanism of the altered blood
H.W. Schnaper, E.D. pressure responsiveness by
Frohlich chlorothiazide
J. Clin. Invest. 39, 1277 (1960)
48. Laragh, J.H., S. Ulick, : Electrolyte metabolism and
V. Jamisiewicz, W.G. aldosterone secretion in benign
Kelly, S. Liebermann and malignant hypertension
Ann. intern. Med. 53, 259 (1960)
49. Mertz, D.P. : Beziehungen zwischen extrazellu-
lärem Flüssigkeitsvolumen und
renaler Na-Ausscheidung bei diä-
tetischem NaCl-Entzug
Verh. dt. Kreislaufforschung
26, 285 (1960)
50. Wilson, I.M. E.D. Freis : Relationship between plasma and
extracellular fluid volume de-
pletion and the antihypertensive
effect of chlorothiazid
Circulation 20, 1028 (1959)
51. Dustan, H.P., G.R. : A mechanism of chlorothiazide-
enhanced effectiveness of anti-
hypertensive ganglioplegic
drugs
Circulation 19, 360 (1959)

52. Chapman, C.B.,
T. Gilbons, A.Hen-
schel : The effect of the rice-fruit
diet on the composition of the
body
The New England Journ. of Med.
245, 899 (1950)
53. Hamnson, I.B., H.H.
Tausky, N. Polasky,
W. Ransokoff, B.F.
Miller : Renal Excretion of Sodium in
Arterial Hypertension
Circulation 20, 498 (1959)
54. Dubie, H.J., Th.
Günther : Steuerung des zellulären Elek-
trolyt- und Wassergehaltes durch
Hormone
Naunyn-Schmiedeberg 238, 368
(1960)
55. Recke, S. : Der Einfluß einer strengen Na-
Restriktion auf den Elektrolyt-
gehalt der Erythrocyten, die
Serumelektrolyte und Elektrolyt-
ausscheidung im Urin beim essen-
tiellen Hypertoniker
Dissertation 1965, Gießen

Lebenslauf

Am 5. 10. 1937 wurde ich in Frankfurt/Main als Sohn des Dr. Ing. Hans Burkhardt geboren. Seit 1938 wohne ich in Oberursel/Ts. Dort besuchte ich ab Herbst 1943 die Volksschule und vom 27.4.1949 das Gymnasium bis zum Abitur am 4.3.1958. Vom 1.4.1958 bis zum 31.3.1959 leistete ich meinen Grundwehrdienst ab. Im Sommersemester 1959 begann ich das Medizinstudium. Bis zum Wintersemester 1961/62 studierte ich in Frankfurt/M., wo ich am 25.3.1960 die naturwissenschaftliche und am 14.10.1961 die ärztliche Vorprüfung bestand. Vom Sommersemester 1962 bis zum Sommersemester 1964 setzte ich mein Studium in Gießen fort und machte dort mein Staatsexamen am 16.2.1965.

H. Gahmlig · Graph. Anstalt · 63 Gleßen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546

FOTO-DRUCK

H. Gahmig · Graph. Anstalt · 63 Gießen · Klinikstraße 21 · Telefon 78546